

522,394

10 Rec'd PCT

25 JAN 2005

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004年2月5日 (05.02.2004)

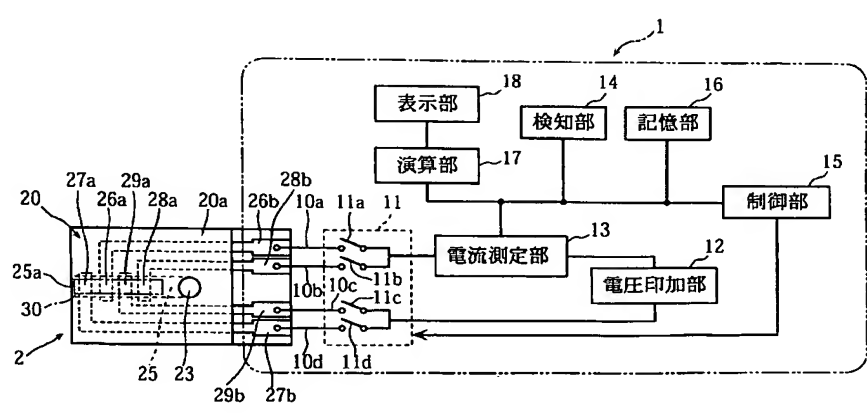
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/011921 A1

- (51) 国際特許分類: G01N 27/327
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/009357
- (22) 国際出願日: 2003年7月23日 (23.07.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2002-216314 2002年7月25日 (25.07.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): アークレイ株式会社 (ARKRAY, INC.) [JP/JP]; 〒601-8045 京都府京都市南区東九条西明田町5-7 Kyoto (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐藤 義治 (SATO, Yoshiharu) [JP/JP]; 〒601-8045 京都府京都市南区東九条西明田町5-7 アークレイ株式会社
- (74) 代理人: 吉田 稔, 外 (YOSHIDA, Minoru et al.); 〒543-0014 大阪府大阪市天王寺区玉造元町2番32-1301 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
- [続葉有]

(54) Title: SAMPLE ANALYZING METHOD AND SAMPLE ANALYZING DEVICE

(54) 発明の名称: 試料分析方法および試料分析装置



- 18...DISPLAY SECTION
17...CALCULATION SECTION
14...SENSING SECTION
16...STORAGE SECTION
13...CURRENT MEASURING SECTION
12...VOLTAGE APPLYING SECTION
15...CONTROL SECTION

(57) Abstract: A technique of analyzing a sample. A sample analyzing device (1) comprises voltage applying means (12) for applying a voltage to a reaction field containing a sample, response measuring means (13) for measuring the response when a voltage is applied to the reaction field, selecting means (11) for selecting either a first voltage application state for measuring a first response used for calculation necessary to analyze the sample or a second voltage application state for measuring a second response used for determining whether or not a target amount of sample is fed to the reaction field, calculating means (17) for calculation

[続葉有]

WO 2004/011921 A1



(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

necessary for analysis of the sample on the basis of the first response, judging means (17) for judging from the second response whether or not a target amount of sample is fed to the reaction field, and control means (15) for allowing the selecting means (11) to select first the first voltage application state and then the second voltage application state.

(57) 要約: 本発明は、試料の分析を行うための技術に関する。本発明により提供される試料分析装置(1)は、試料を含む反応場に対して電圧を印加するための電圧印加手段(12)と、反応場に対して電圧を印加したときの応答を測定するための応答測定手段(13)と、試料の分析に必要な演算のために利用される第1の応答を測定するための第1電圧印加状態、または反応場に目的量の試料が供給されたか否かを判断するために利用される第2の応答を測定するための第2電圧印加状態を選択するための選択手段(11)と、第1の応答に基づいて、試料の分析を行うために必要な演算を行う演算手段(17)と、第2の応答に基づいて、反応場に対して目的量の試料が供給されたか否かを判断する判断手段(17)と、選択手段(11)に対して、第1電圧印加状態を選択させた後に第2電圧印加状態を選択させるための制御手段(15)と、を備えた。

明 細 書

試料分析方法および試料分析装置

5 技術分野

本発明は、試料の分析を行うための技術に関する。

背景技術

試料の分析を行う一般的な方法としては、酸化還元反応を利用したものがある。

- 10 その一例として、日本国特開2001-330581号公報には、液相反応場を提供するバイオセンサを用いた定量法が開示されている。

- 上記公報に記載されたバイオセンサは、本願の図6から予想されるように、基板90に対してスペーサ91を介してカバー92を積層することによりキャピラリーが形成されたものであり、血糖値を測定するように構成されたものである。基板90上
15 には、作用極W、対極C、および液絡検知電極Sが形成されている。図面上には表れていないが、少なくとも作用極Wおよび対極Cの端部どうしを繋ぐようにして試薬部が設けられている。試薬部は、酸化還元酵素および電子伝達物質を含んだものとして構成されている。

- このバイオセンサ9では、キャピラリー内に血液を供給することによりキャピラリー
20 内において酸化還元酵素、電子伝達物質およびグルコースを含んだ液相反応場が形成される。このとき、液相反応場においては、グルコースと電子伝達物質との間で電子授受が行われて電子伝達物質が還元体(あるいは酸化体)となる。そして、作用極Wおよび対極Cを介して液相反応場に電圧を印加することにより、作用極Wと還元体(酸化体)との間で電子授受が行われ、試料の分析を行うのに必要な分
25 析用の応答電流を得ることができる。一方、液絡検知電極Sおよび作用極W(もしくは対極C)を介して液相反応場に電圧を印加することにより、液絡検知電極Sおよび作用極W(もしくは対極C)を利用して、キャピラリー内が試料で満たされたか否かを判断するのに必要な検知用の応答電流を得ることができる。液絡検知電極Sおよび作用極W(もしくは対極C)を介しての電圧印加は、検知用の応答電流が一定

値を超えた場合に終了する。すなわち、液絡検知電極Sと作用極W(もしくは対極C)との間の液絡が確認された場合には、液絡検知電極Sにまで血液が到達しているため、液絡確認によってキャピラリー内が試料により満たされたことが推認できる。

- 5 しかしながら、上記定量法では、検知用の応答電流の取得は、分析用の応答電流の取得と同時にに行われている。つまり、分析用の応答電流の取得する目的以外で、これと同時的に液絡検知電極Sを利用して液相反応場に対して電圧が印加される。そのため、本来的には分析用の応答電流を測定するために利用されるべきグルコースの一部が、結果的に試料の供給検知に利用され、また反応場において
- 10 グルコースや還元体(酸化体)の濃度にバラツキが生じる。その結果、実際に得られる分析用の応答電流が、必ずしもグルコース濃度を適切に反映したものとはならず、またバラツキの程度が各回の測定毎に一樣でないために、測定精度が低くなるといった問題が生じる。

15 発明の開示

本発明は、分析精度を低下させることなく、反応場に対して目的量の試料が供給されたか否かを検知できるようにすることを目的としている。

- 本発明の第1の側面により提供される試料分析方法は、試料を含む反応場に対して電圧を印加し、そのときに得られる応答に基づいて、試料の分析を行う方法
- 20 であって、試料の分析に必要な演算のために利用される第1の応答を測定する第1ステップと、上記第1ステップよりも後において行われ、かつ上記反応場に目的量の試料が供給されたか否かを判断するのに必要な第2の応答を測定する第2ステップと、を含んでいる。

- 第1および第2ステップにおいては、たとえば第1および第2の応答が電流として測定される。もちろん、第1および第2の応答は、電圧、電気容量、光量などとして測定することもできる。
- 25 第1および第2ステップにおいては、たとえば反応場に対して、3以上の電極から選択される2つの電極により電圧が印加される。この場合、第1ステップにおいて選択される2つの電極の組み合わせと、上記第2ステップにおいて選択さ

れる2つの電極の組み合わせが異なったものとされる。

本発明の試料分析方法においては、試料を移動させるためのキャピラリと、上記3以上の電極が形成された基板と、を備え、かつ、キャピラリにおいて、上記3以上の電極の一部が上記試料の移動方向に並んで配置された分析用具を用いる
5 のが好ましい。この場合、第2ステップにおいては、第2の応答を測定する場合に選択される2つの電極のうちの少なくとも一方の電極として、第1ステップにおいて選択される2つの電極よりも試料の流れ方向における下流側にその一部が配置されたものを選択するのが好ましい。

本発明の試料分析方法においては、第1のステップを遂行しているときに、反応場において試料が移動したか否かを判断する第3のステップをさらに含んでいるのが好ましい。
10

第1ステップにおいては、たとえば第1の応答は、特定時間ごとに複数の測定点において測定される。この場合、第3のステップにおいては、複数の測定点により構成される応答のタイムコースにおいて、最初に現れる第1ピークの後に、
15 第2ピークが現れたか否かを判断することにより、反応場において試料が移動したか否かが判断される。

第1の応答が各測定点において応答電流として測定される場合においては、たとえば第3のステップにおける第2ピークが現れたか否かの判断は、1つの測定点において測定された応答電流と、上記タイムコースにおける上記1つの測定点の直前の測定点での応答電流と、を比較し、上記1つの測定点における応答電流が上記直前の測定点における応答電流よりも一定値以上大きいか否かにより行われる。
20

第3のステップにおいては、各測定点での応答の積算値に対するタイムコースにおいて、屈曲点が現れたか否かを判断することにより、反応場において試料が
25 移動したか否かを判断するようにしてもよい。

本発明の第2の側面においては、試料を含む反応場に対して電圧を印加し、そのときに得られる応答に基づいて、試料の分析を行う試料分析方法であって、試料の分析に必要な演算のために利用される応答を、特定時間ごとに複数の測定点において測定するステップと、上記反応場において試料が移動したか否かを判断

する追加のステップと、を含む試料分析方法において、上記追加のステップは、上記複数の測定点により構成される応答のタイムコースにおいて、最初に現れる第1ピークの後に、第2ピークが現れたか否かを判断することにより、上記反応場において試料が移動したか否かを判断することを特徴とする、試料分析方法が提供される。

5 応答は、たとえば各測定点において応答電流として測定される。この場合、追加のステップにおける上記第2ピークが現れたか否かの判断は、1つの測定点において測定された応答電流と、上記タイムコースにおける上記1つの測定点の直前の測定点での応答電流と、を比較し、上記1つの測定点における応答電流が上記直前の測定点における応答電流よりも一定値以上大きいかなにかにより行われる。

10 本発明の第3の側面においては、試料を含む反応場に対して電圧を印加し、そのときに得られる応答に基づいて、試料の分析を行う試料分析方法であって、試料の分析に必要な演算のために利用される応答を、特定時間ごとに複数の測定点において測定するステップと、上記反応場において試料が移動したか否かを判断する追加のステップと、を含む試料分析方法において、上記追加のステップは、

15 上記各測定点での応答の積算値に対するタイムコースにおいて、屈曲点が現れたか否かを判断することにより、上記反応場において試料が移動したか否かを判断することを特徴とする、試料分析方法が提供される。

20 本発明の第4の側面においては、試料を含む反応場に対して電圧を印加するための電圧印加手段と、反応場に対して電圧を印加したときの応答を測定するための応答測定手段と、試料の分析に必要な演算のために利用される第1の応答を測定するための第1電圧印加状態、または反応場に目的量の試料が供給されたか否かを判断するために利用される第2の応答を測定するための第2電圧印加状態を選択するための選択手段と、第1の応答に基づいて、試料の分析を行うために必要な演算を行う演算手段と、第2の応答に基づいて、反応場に対して目的量の試料が供給されたか否かを判断する判断手段と、選択手段に対して、第1電圧印加状態を選択させた後に、第2電圧印加状態を選択させるための制御手段と、を備えている、試料分析装置が提供される。

測定手段は、たとえば第1および第2の応答を電流として測定するように構成

される。

本発明の試料分析装置は、たとえば分析用具を用いて試料の分析を行うように構成される。分析用具としては、たとえば基板と、試料を移動させるためのキャピラリと、基板に形成され、かつその一部が上記キャピラリ内において、試料の移動方向に並んで露出した3以上の電極と、を備えたものが使用される。この場合、電圧印加手段は、たとえば3以上の電極から選択された2つの電極を介して反応場に対して電圧を印加するように構成され、制御手段は、第2の応答を測定する場合に選択される2つの電極のうちの少なくとも一方の電極として、第1の応答を測定する場合に選択される2つの電極よりも試料の流れ方向における下流側にその一部が配置されたものを選択させるように選択手段を制御するように構成される。

選択手段は、たとえば3以上の電極が上記電圧印加手段に電氣的に接続される状態と接続されない状態とを個別に選択するためのスイッチを有するものとして構成される。

本発明の試料分析装置は、たとえば第1の応答を測定しているときに、反応場において試料が移動したか否かを判断するための追加の判断手段をさらに備えたものとして構成される。この場合、演算手段は、判断手段において目的量の試料が供給されていないと判断され、または追加の判断手段において試料が移動したと判断された場合にエラーとみなす一方で、エラーの有無に関わらず、試料の分析を行うのに必要な演算を行うように構成するのが好ましい。

本発明の試料分析装置は、演算手段における演算結果およびエラーである旨の表示を行うための表示手段をさらに備えたものとして構成することもできる。この場合、表示手段は、演算手段がエラーであると判断した場合に、エラーの内容を表示するように構成するのが好ましい。

ここで、本発明の第1ないし第4の側面において、「反応場における試料の移動」とは、少なくとも反応場に対して試料の追加供給が行われて試料が移動する場合、および移動を停止していた試料が、自然にあるいは振動などの外的負荷が加えられて再移動する場合を含んでいる。

図面の簡単な説明

図1は、本発明に係る試料分析装置にバイオセンサを装着した状態を示すものであり、試料分析装置についてはブロック図で、バイオセンサについては平面図で示したものである。

5 図2は、図1に表されたバイオセンサの全体斜視図である。

図3は、図2に示したバイオセンサの分解斜視図である。

図4は、試料分析装置における動作を説明するためのフローチャートである。

図5Aは試料分析における電圧印加のパターンの一例を示すグラフであり、図5Bは図5Aに示す電圧印加パターンに対する応答電流および積算電荷量のタイムコースの一例を示すグラフであり、図5Cは試料が追加供給されたときの応答電流および積算電荷量のタイムコースの一例を示すグラフである。

10

図6は、従来のバイオセンサの一例を示す分解斜視図である。

発明を実施するための最良の形態

15 以下、本発明を実施するための最良の形態について、図面を参照して具体的に説明する。

図1に示した試料分析装置1は、バイオセンサ2を装着して試料中の特定成分の濃度を測定するためのものである。

バイオセンサ2は、図2および図3によく表れているように、基板20の第1面20
20 aに、スペーサ22およびカバー24が積層された形態を有している。スペーサ22は、細幅なスリット21を有している。カバー24は、穴部23を有している。基板20の第1面20aに対してスペーサ22およびカバー24を積層した状態では、基板20、スペーサ22およびカバー24により、キャピラリ25が規定されている。このキャピラリ25は、試料導入口25aおよび穴部23を介して外部に連通している。すなわち、
25 バイオセンサ2は、試料導入口25aを介してキャピラリ25に試料を供給できるとともに、試料導入口25aから供給された試料が毛細管現象により穴部23に向けてキャピラリ25内を進行するように構成されている。

基板20の第1面20aには、測定用電極26,27、検知用電極28,29、および試薬部30が設けられている。試薬部30は、各電極26~29の端部26a,27a,28a,29aど

うしを繋ぐようにして、たとえば水に溶解しやすい多孔質の固形状に形成されている。この試薬部30は、たとえば酸化還元酵素および酸化型とされた電子伝達物質を含んでいる。

- このように構成された試薬部30は、試料導入口25 a から導入された試料がキャピラリ25内を進行する過程において、試料により溶解させられる。これにより、キャピラリ25内には、各電極26～29に接触した液相反応場が構築される。この液相反応場では、酸化還元酵素の触媒作用により、たとえば試料中の特定成分が酸化される一方で、電子伝達物質が還元される。そして、各電極26～29を利用して液相反応場に電圧を印加すれば、電子伝達物質が電子を放出して酸化型となる。
- 10 放出された電子量は、各電極26～29を利用して応答電流として測定することができる。

図1に示した試料分析装置1は、端子部10 a ～10 d、第1～第4スイッチ11 a ～11 d、電圧印加部12、電流測定部13、検知部14、制御部15、記憶部16、演算部17、および表示部18を備えている。

- 15 端子部10 a ～10 d は、試料分析装置1にバイオセンサ2を装着したときに、各電極26～29の端部26 b ～29 b と接触させるためのものである。

電圧印加部12は、液相反応場に対して電圧を印加するためのものであり、たとえば乾電池あるいは充電電池などの直流電源により構成される。

- 20 電流測定部13は、液相反応場に対して電圧を印加したときの応答電流を測定するためのものである。

- 第1～第4スイッチ11 a ～11 d は、各端子部10 a ～10 d が電圧印加部12や電流測定部13に導通する状態と、導通しない状態とを選択するためのものである。各スイッチ11 a ～11 d は、制御部15によって個別的にオン・オフされるように構成されている。したがって、各スイッチ11 a ～11 d のオン・オフ状態を選択することにより、液相反応場に対して電圧を印加するための電極26～29を選択することができる。
- 25

検知部14は、バイオセンサ2を用いた分析が行えるか否かを検知するためのものである。具体的には、検知部14は、濃度測定装置1にバイオセンサ2が装着されたか否か、キャピラリ25に試料が導入されたか否か、キャピラリ25内が試料に

より満たされたか否か、あるいはキャピラリ25に試料が導入された後において、試料が移動したか否かを検知するものである。

制御部15は、上述したようにスイッチ11a～11dを制御する他、検知部14や演算部17などの動作を制御するためのものである。

- 5 記憶部16は、検量線データなど各種のプログラムの他、プログラムを実行する上で必要なデータを記憶するためのものである。検量線データは、測定された応答電流(もしくは応答電流を変換して得られる電圧値や応答電流から得られる電荷量の積算値)と特定成分の濃度との関係を示すものである。

- 10 演算部17は、電流測定部13により測定された応答電流に基づいて、試料における特定成分の濃度を演算するためのものである。

表示部18は、演算部17による演算結果やエラーなどを表示するためのものである。この表示部18は、たとえば液晶ディスプレイなどにより構成される。

なお、検知部14、制御部15、記憶部16および演算部17のそれぞれは、たとえばCPU、ROMおよびRAMを単独で、あるいは組み合わせて構成することができる。

- 15 以下、バイオセンサ2および試料分析装置1を用いた試料分析手順の一例について、血液中のグルコース濃度を、アンペロメトリックな手法により測定する場合を例にとって、図1とともに図4および図5を参照して説明する。ただし、試料分析を行う前の段階では、第1～第4スイッチ11a～11dは全てオフ状態とされているものとする。

- 20 試料分析装置1においては、まずバイオセンサ2が装着されたか否かが判断される(S1)。この判断は、たとえば光センサや圧力センサなどのセンサを用いるとともに、センサからの出力に基づいて、検知部14において判断される。

検知部14が試料分析装置1にバイオセンサ2が装着されたと判断した場合には(S1: YES)、制御部15は第1および第2スイッチ11a, 11dをオン状態にする(S2)。

- 25 この状態においては、測定用電極26, 27の間には、電圧印加部12によって定電圧Vが生じさせられる(図5Aの実線(W-C)参照)。

一方、検知部14においては、キャピラリ25内に血液が導入されたか否かが判断される(S3)。血液が導入されたか否かの判断は、測定用電極26, 27を利用して測定される応答電流が予め定められた閾値 I_1 (図5B参照)を越えたか否かにより行わ

れる。つまり、キャピラリ25内への血液導入検知は、測定用電極26, 27の間が導通し、少なくともこれらの電極26,27が設けられた部位にまで血液が達したか否かにより判断される。

- 5 検知部14がキャピラリ25内に血液が導入されていないと判断した場合(S3:NO)、血液の導入が確認できるまで、S3の判断を繰り返し行う。ただし、S3における判断を所定回数繰り返し、あるいはS3の判断開始から所定時間経過しても血液の導入が確認されない場合には、S3における判断を終了し、エラーとして処理するようにしてもよい。

- 10 これに対して、検知部14がキャピラリ25内に血液が導入されたと判断した場合には(S3:YES)、電流測定部13において、一定時間毎に応答電流を測定する(S4)。

- 15 キャピラリ25においては、血液の導入により試薬部30が溶解し、キャピラリ25の内部に酸化還元酵素、電子伝達物質およびグルコースを含む液相反応場が形成される。この液相反応場においては、たとえばグルコースから電子が取り出され、この電子が電子伝達物質に供給されて電子伝達物質が還元体となる。一方、液相反応場には、測定用電極26, 27の間に生じた電位差によって電圧が印加されている。これにより、還元体は、測定用電極26に電子を放出して酸化体に戻る。このような電子伝達においては、電流測定部13において測定される応答電流は、還元体が放出した電子、すなわちグルコースから取り出された電子の量に相関し、ひいてはグルコース濃度を反映したものとなる。

- 20 応答電流の測定を行った場合には(S4)、演算部17において、血液の導入が確認(S3:YES)されてから所定時間経過したか否かが判断される(S5)。S5において、所定時間を経過していないと判断された場合には(S5:NO)、演算部17において所定時間経過したと判断されるまで(S5:YES)、電流測定部13における応答電流の測定が繰り返し行われる(S4)。

- 25 なお、応答電流の測定間隔は、たとえば0.02~0.2Secに設定され、測定された応答電流は、たとえば測定時間とともに記憶部16において記憶される。

演算部17が所定時間経過したと判断した場合には(S5:YES)、第1および第2スイッチ11a, 11dをオフ状態とする一方で、第3および第4スイッチ11b, 11cをオン状態にする(S6)。この状態では、検知用電極28, 29の間には、電圧印加部12によ

って定電圧Vが生じさせられる(図5Aの点線(S1-S2)参照)。

一方、検知部14では、キャピラリ25において血液の移動があったか否かが判断される(S7)。血液が移動したか否かの判断は、たとえば図5Bおよび図5Cに示した応答電流のタイムコースにおいて、最初に表れる第1ピークP1の後に、第2ピークP2が現れるか否かを検知することにより行われる。血液の移動がない場合には、図5Bに示したように第1ピークP1が現れた後は、時間の経過とともに応答電流が単調減少する。これに対して、血液の移動があった場合には、キャリラリ25におけるグルコースの濃度分布が変化し、測定用電極26の端部26aの周りに存在するグルコースの濃度が大きくなる。このため、血液の移動があった場合には、血液の移動があったときに応答電流が大きくなり、図5Cに示したように第2ピークP2が現れる。したがって、第2ピークP2の有無を検知することにより、血液が移動したか否かを判断することができる。

ここで、血液が移動する現象は、たとえばS3において血液の導入が確認(S3:YES)された後にキャピラリ25に血液が追加で供給されたときに、または移動を停止していた血液が自然に、あるいは振動などの外的負荷が加えられることにより再移動するときに現れる。

第2ピークP2の有無は、たとえば各測定点Aでの応答電流 I_2 と、当該測定点Aの直前の測定点Bでの応答電流 I_3 とを比較することにより行われる。より具体的には、各測定点Aでの応答電流 I_2 が測定点Bでの応答電流 I_3 よりも一定値以上大きい場合には、第2ピークP2が現れたと判断する。その上で、検知部14は、第2ピークP2が現れた場合には(図5C参照)、キャピラリ25において血液が移動したと判断し、第2ピークが現れなかった場合には(図5B参照)、血液の移動がなかったと判断する。

なお、ノイズ成分の影響や測定誤差により、血液が移動していないにも関わらず、測定点Aでの応答電流が測定点Bでの応答電流よりも大きくなることが起こりうる。このような現象は、測定間隔を短く設定した場合により顕著に現れる。このような場合には、上記一定値を、ノイズ成分の影響や測定誤差を考慮した値として設定しておけばよい。

検知部14が血液が移動したと判断した場合には(S7:YES)、検知部14は、血液の移動によるエラーであると認識する(S8)。

検知部14が血液が移動していないと判断した場合には(S7:YES)、あるいはS8において検知部14がエラーであると認識した場合には、検知部14は、キャピラリ25内に目的量の血液が供給されたか否かを判断する(S9)。

5 目的量の血液が供給されたか否かは、キャピラリ25内が試料で満たされたか否かによって判断される。この判断は、検知用電極28, 29を利用して測定される応答電流が閾値 I_1 (図5B参照)を越えるか否かにより判断される。検知用電極28, 29を利用して測定される応答電流が閾値 I_1 (図5B参照)を超えるということは、少なくとも検知用電極28, 29の部分にまで血液が進行しており、キャピラリ25内が血液によって満たされたと推認できる。そのため、検知用電極28, 29を利用して応答
10 電流を測定すれば、キャピラリ25に目的量の血液が供給されたか否かを判断できる。

なお、S9における判断のための応答電流の測定は、S6における電圧の印加を開始してから所定時間経過後に1回だけ行ってもよいし、所定時間内において繰り返し行ってもよい。

15 検知部14がキャピラリ25内に目的量の血液が供給されていないと判断した場合には(S9:NO)、検知部14は、血液供給不足のエラーであると認識する(S10)。

検知部14がキャピラリ25内に目的量の血液が供給されたと判断した場合には(S9:YES)、あるいはS10において検知部14がエラーであると認識した場合には、演算部17において、当該所定時間経過時の応答電流に基づいて、グルコース濃度
20 の演算を行う(S11)。グルコース濃度の演算は、たとえば予め求めておいた応答電流とグルコース濃度との関係を示す検量線あるいは対応表などに基づいて行われる。

演算部17での演算結果(血糖値)は、表示部18において表示される(S12)。一方、検知部14においてエラーが認識(S8, S10)されている場合には(S13:YES)、表示部
25 18においてエラーである旨の表示を行う(S14)。エラーである旨の表示は、単に測定が正常に行えなかったことを意味するものであってもよいし、エラーの内容(たとえば血液の移動や血液の供給量不足)が分かるような表示であってもよい。

試料分析装置1においては、S1においてバイオセンサ2が装着されていないと判断された場合(S1:NO)、S13において検知部14においてエラーが認識(S8, S10)

されなかった場合(S13:NO)、およびエラーである旨の表示を行った場合には(S14)、濃度測定動作を終了する。

なお、血液の移動の判断(S7)や目的量の血液の供給判断(S9)は、グルコース濃度の演算(S11)の後に行ってもよいし、S7とS9の順番を入れ替えてもよい。

- 5 本実施の形態では、血液中のグルコース濃度の演算に必要な演算用の応答電流を得るための電圧印加を行ってから、血液が目的量供給されたか否かを判断するための検知用の応答電流を得るための電圧印加を行うようにしている。つまり、演算用を応答電流を得る間は、検知用の応答電流を得るための電圧印加は行われない。そのため、血液の供給検知のための電圧印加により、演算用の応答電流を得るためのグルコース濃度に由来する電子伝達物質の還元体が消費されたり、演算用の応答電流を得る段階において、液相反応場における電子伝達物質の還元体の濃度にバラツキが生じることもない。その結果、血液の供給検知を行うことによっても、測定精度が低下してしまうことはない。
- 10

- 本実施の形態ではさらに、検知部14がエラーであると認識した場合であっても(S8,S10)、血糖値が演算(S11)され、その演算結果が表示されるようになされている(S12)。そのため、単にエラーとして処理して測定を中止する場合に比べれば、測定動作においてエラーがあったにせよ、参考データとしてでも測定結果が得られる。その結果、バイオセンサの無意味な使用を抑制することができる。また、エラーである旨を表示するようにすれば(S14)、表示部18に表示された測定結果が参考データであることを明確することができ、またエラーの内容を表示するようにすれば、ユーザが同じ失敗を繰り返すことを抑制することができるようになる。
- 15
- 20

- もちろん、本発明は、上述した実施の形態に限定されるものではない。たとえば、バイオセンサ2に形成する電極は、1つの検知用電極、作用極および対極の計3つであってもよい。この場合には、試料の供給検知は、検知用電極と作用極(もしくは対極)とを利用して行われる。
- 25

試料導入検知用および演算用の応答電流を得るための電圧印加は、必ずしも連続的に行う必要はない。つまり、試料の導入が検知されたときに電圧の印加を中止し、それから一定時間経過した後に演算用の応答電流を得るために電圧を再印加するようにしてもよい。

- 本実施の形態では、アンペロメトリックな手法により血糖値を測定する方法を例にとって説明したが、本発明はクーロメトリックな手法により血糖値を測定する場合にも適用できる。クーロメトリックな手法を採用する場合には、たとえば電圧印加によって血液の導入が検知されてから一定時間経過後までの応答電流が
- 5 測定され、この応答電流を積算して得られる電量に基づいて血糖値が演算される。演算用の応答電流の取得後は、さらなる電圧の印加によって検知用の応答電流が取得され、検体が適切に導入されたか否かが検知される。一方、血液の移動の有無は、電量のタイムコースにおいて、屈曲点が現れるか否かにより判断される。すなわち、図5Bに2点鎖線で示したように、血液の移動がない場合には、電量の
- 10 経時変化が単調増加するのに対して、血液の移動があった場合には、図5Cに2点鎖線で示したように、電量の経時変化において、血液の移動があった時点で屈曲点Qが現れる。したがって、屈曲点Qの有無を判断することにより血液の移動の有無を判断できる。

請 求 の 範 囲

1. 試料を含む反応場に対して電圧を印加し、そのときに得られる応答に基づいて、試料の分析を行う試料分析方法であって、
- 5 試料の分析に必要な演算のために利用される第1の応答を測定する第1ステップと、
 上記第1ステップよりも後において行われ、かつ上記反応場に目的量の試料が供給されたか否かを判断するのに必要な第2の応答を測定する第2ステップと、を含む、試料分析方法。
- 10
2. 上記第1および第2ステップにおいては、上記第1および第2の応答は、電流として測定される、請求項1に記載の試料分析方法。
3. 上記第1および第2ステップにおいては、上記反応場に対して、3以上の電
- 15 極から選択される2つの電極により電圧が印加され、
 上記第1ステップにおいて選択される2つの電極の組み合わせと、上記第2ステップにおいて選択される2つの電極の組み合わせが異なっている、請求項1に記載の試料分析方法。
- 20
4. 試料を移動させるためのキャピラリと、上記3以上の電極が形成された基板と、を備えた分析用具であって、上記3以上の電極の一部が、上記キャピラリの内部において、上記試料の移動方向に並んで配置された分析用具を用いる、請求項3に記載の試料分析方法。
- 25
5. 上記第2ステップにおいては、上記第2の応答を測定する場合に選択される2つの電極のうちの少なくとも一方の電極として、上記第1ステップにおいて選択される2つの電極よりも試料の流れ方向における下流側にその一部が配置されたものを選択する、請求項4に記載の試料分析方法。

6. 上記第1のステップを遂行しているときに、上記反応場において試料が移動したか否かを判断する第3のステップをさらに含んでいる、請求項1に記載の試料分析方法。

- 5 7. 上記第1ステップにおいては、上記第1の応答は、特定時間ごとに複数の測定点において測定され、

 上記第3のステップにおいては、上記複数の測定点により構成される応答のタイムコースにおいて、最初に現れる第1ピークの後に、第2ピークが現れたか否かを判断することにより、上記反応場において試料が移動したか否かが判断さ

- 10 れる、請求項6に記載の試料分析方法。

8. 上記第1ステップにおいては、上記第1の応答は、上記各測定点において応答電流として測定され、かつ、

- 上記第3のステップにおいては、上記第2ピークが現れたか否かの判断は、
15 1つの測定点において測定された応答電流と、上記タイムコースにおける上記1つの測定点の直前の測定点での応答電流と、を比較し、上記1つの測定点における応答電流が上記直前の測定点における応答電流よりも一定値以上大きいかなにかにより行われる、請求項7に記載の試料分析方法。

- 20 9. 上記第1のステップにおいては、上記第1の応答は、特定時間ごとに複数の測定点において測定され、

 上記第3のステップにおいては、上記各測定点での応答の積算値に対するタイムコースにおいて、屈曲点が現れたか否かを判断することにより、上記反応場において試料が移動したか否かが判断される、請求項6に記載の試料分析方法。

25

10. 試料を含む反応場に対して電圧を印加し、そのときに得られる応答に基づいて、試料の分析を行う試料分析方法であって、

 試料の分析に必要な演算のために利用される応答を、特定時間ごとに複数の測定点において測定するステップと、上記反応場において試料が移動したか否か

を判断する追加のステップと、を含む試料分析方法において、

上記追加のステップは、上記複数の測定点により構成される応答のタイムコースにおいて、最初に現れる第1ピークの後に、第2ピークが現れたか否かを判断することにより、上記反応場において試料が移動したか否かを判断することを

5 特徴とする、試料分析方法。

11. 上記応答は、上記各測定点において応答電流として測定され、かつ、

上記追加のステップにおける上記第2ピークが現れたか否かの判断は、1つの測定点において測定された応答電流と、上記タイムコースにおける上記1つの測定点の直前の測定点での応答電流と、を比較し、上記1つの測定点における応答電流が上記直前の測定点における応答電流よりも一定値以上大きいかなにかにより行われる、請求項10に記載の試料分析方法。

12. 試料を含む反応場に対して電圧を印加し、そのときに得られる応答に基づいて、試料の分析を行う試料分析方法であって、

試料の分析に必要な演算のために利用される応答を、特定時間ごとに複数の測定点において測定するステップと、上記反応場において試料が移動したか否かを判断する追加のステップと、を含む試料分析方法において、

上記追加のステップは、上記各測定点での応答の積算値に対するタイムコースにおいて、屈曲点が現れたか否かを判断することにより、上記反応場において試料が移動したか否かを判断することを特徴とする、試料分析方法。

13. 試料を含む反応場に対して電圧を印加するための電圧印加手段と、

上記反応場に対して電圧を印加したときの応答を測定するための応答測定手段と、

試料の分析に必要な演算のために利用される第1の応答を測定するための第1電圧印加状態、または上記反応場に目的量の試料が供給されたか否かを判断するために利用される第2の応答を測定するための第2電圧印加状態を選択するための選択手段と、

上記第 1 の応答に基づいて、試料の分析を行うために必要な演算を行う演算手段と、

上記第 2 の応答に基づいて、上記反応場に対して目的量の試料が供給されたか否かを判断する判断手段と、

- 5 上記選択手段に対して、上記第 1 電圧印加状態を選択させた後に上記第 2 電圧印加状態を選択させるための制御手段と、
を備えている、試料分析装置。

14. 上記測定手段は、上記第 1 および第 2 の応答を電流として測定するように構成されている、請求項13に記載の試料分析装置。

15. 分析用具を用いて試料の分析を行うように構成されており、かつ上記分析用具が、基板と、試料を移動させるためのキャピラリと、上記基板に形成され、かつ上記キャピラリ内において、その一部が上記試料の移動方向に並んで露出した
15 3以上の電極と、を備えている場合において、

上記電圧印加手段は、上記 3 以上の電極から選択された 2 つの電極を介して上記反応場に対して電圧を印加するように構成されており、

- 上記制御手段は、上記第 2 の応答を測定する場合に選択される 2 つの電極のうちの少なくとも一方の電極として、上記第 1 の応答を測定する場合に選択される 2 つの電極よりも試料の流れ方向における下流側にその一部が配置されたもの
20 を選択させるように上記選択手段を制御する、請求項13に記載の試料分析装置。

16. 上記選択手段は、上記 3 以上の電極が上記電圧印加手段に電氣的に接続される状態と接続されない状態とを個別に選択するためのスイッチを有している、請求項15に記載の試料分析装置。

17. 上記第 1 の応答を測定しているときに、上記反応場において試料が移動したか否かを判断するための追加の判断手段をさらに備えており、

上記演算手段は、上記判断手段において目的量の試料が供給されていないと

判断され、または上記追加の判断手段において試料が移動したと判断された場合にエラーとみなす一方で、エラーの有無に関わらず、試料の分析を行うのに必要な演算を行うように構成されている、請求項13に記載の試料分析装置。

- 5 18. 上記演算手段における演算結果およびエラーである旨の表示を行うための表示手段をさらに備えている、請求項17に記載の試料分析装置。

19. 上記表示手段は、上記演算手段がエラーであると判断した場合に、エラーの内容を表示するように構成されている、請求項18に記載の試料分析装置。

FIG.1

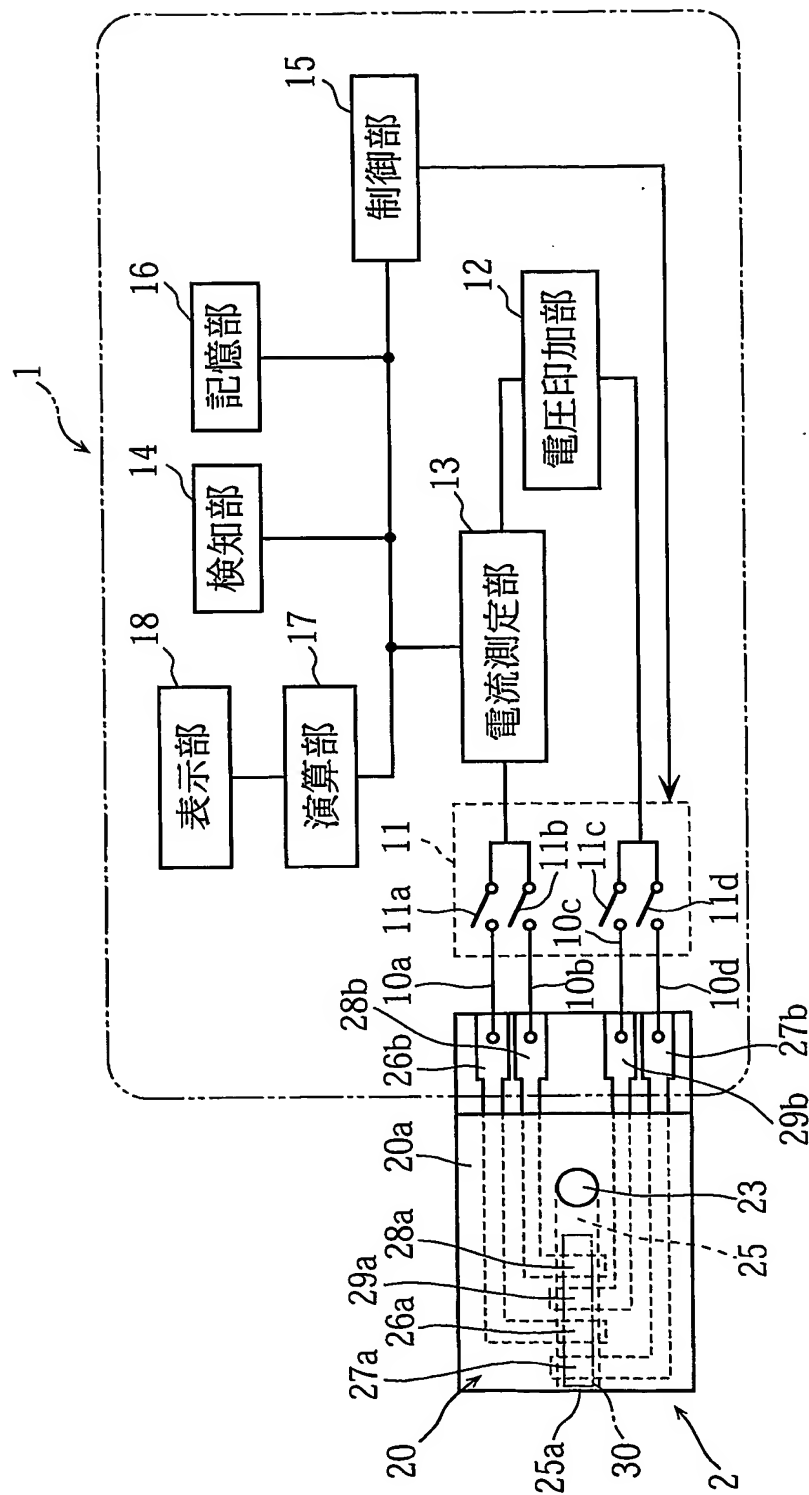


FIG.2

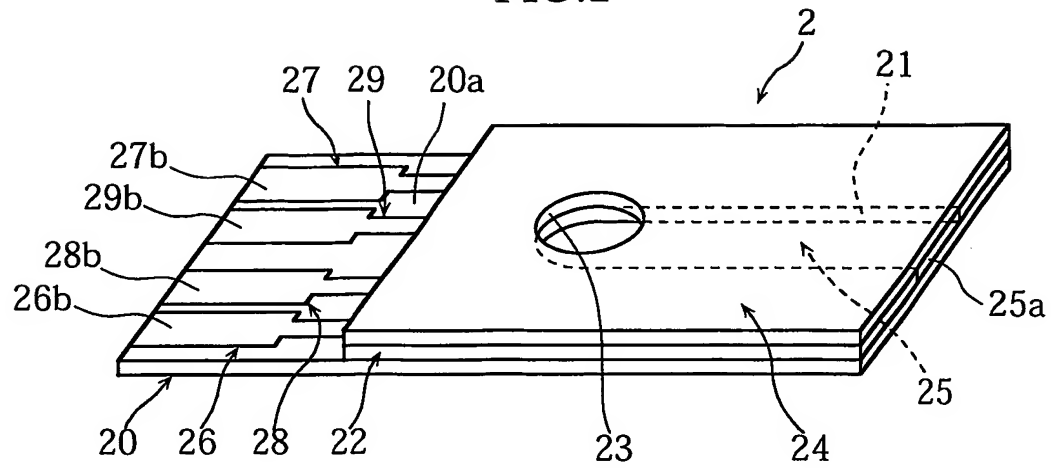


FIG.3

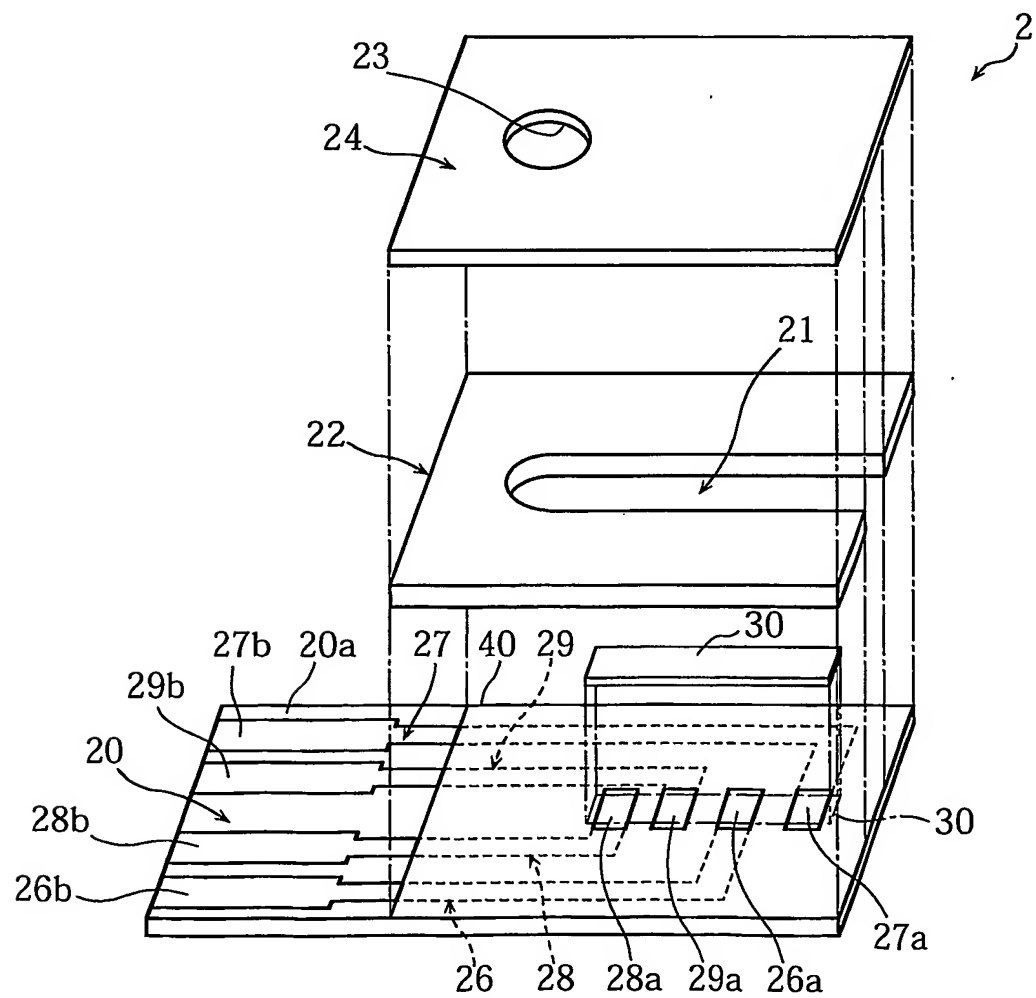


FIG.4

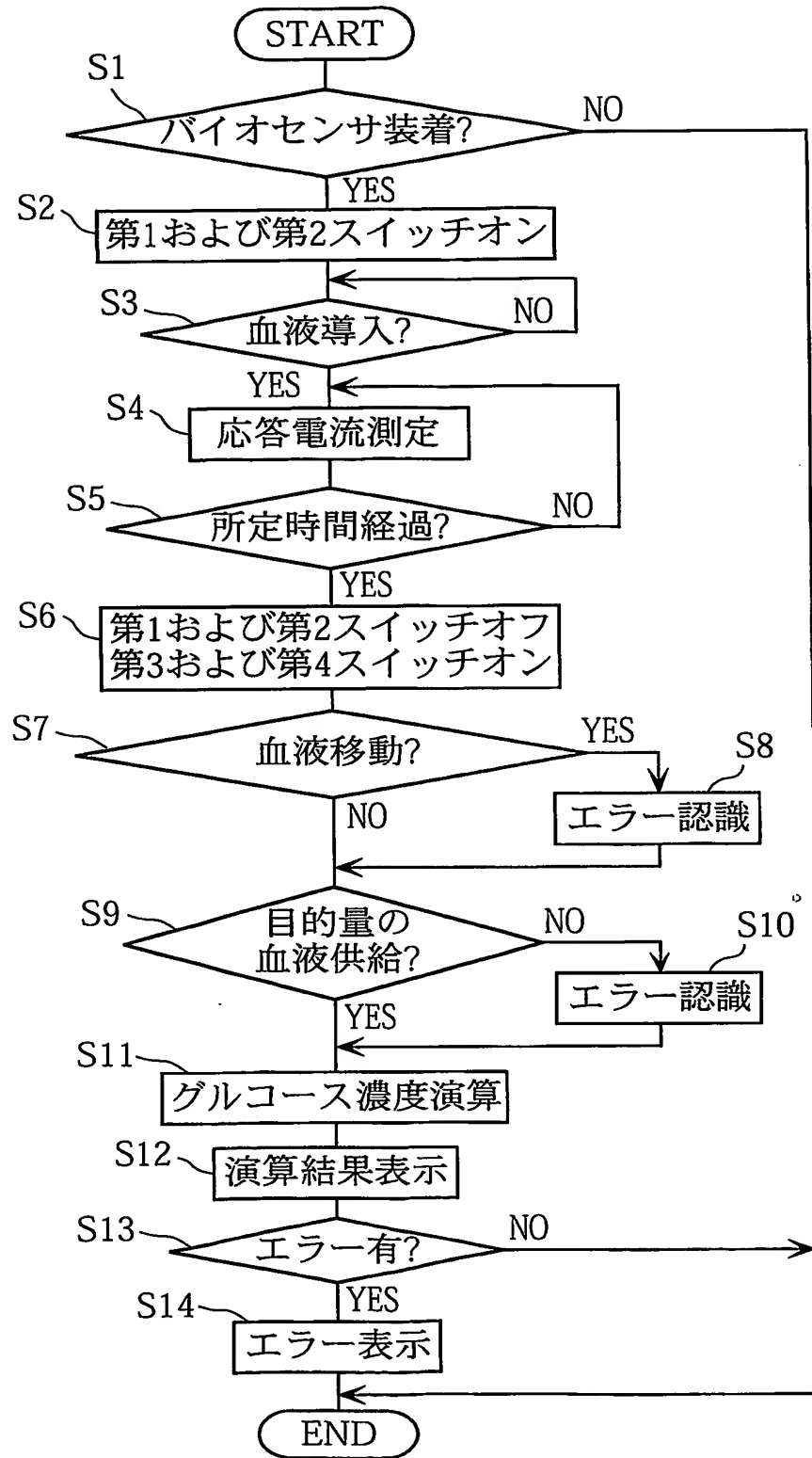


FIG.5A

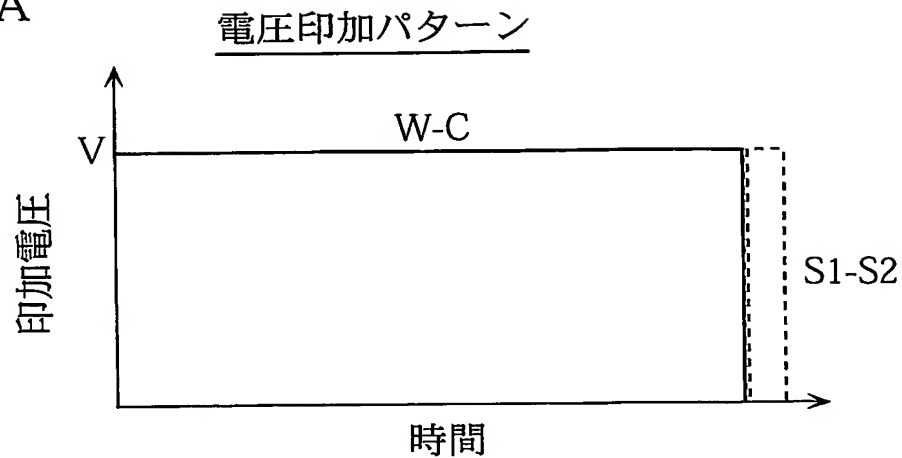


FIG.5B

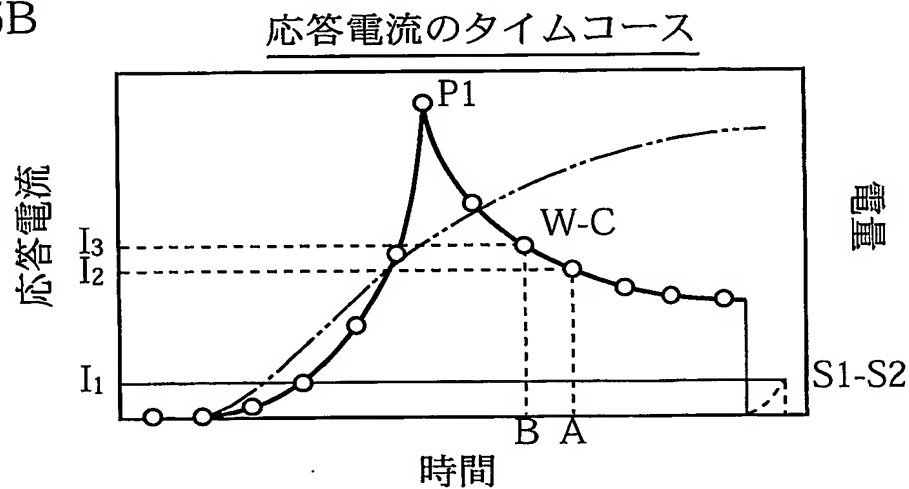


FIG.5C

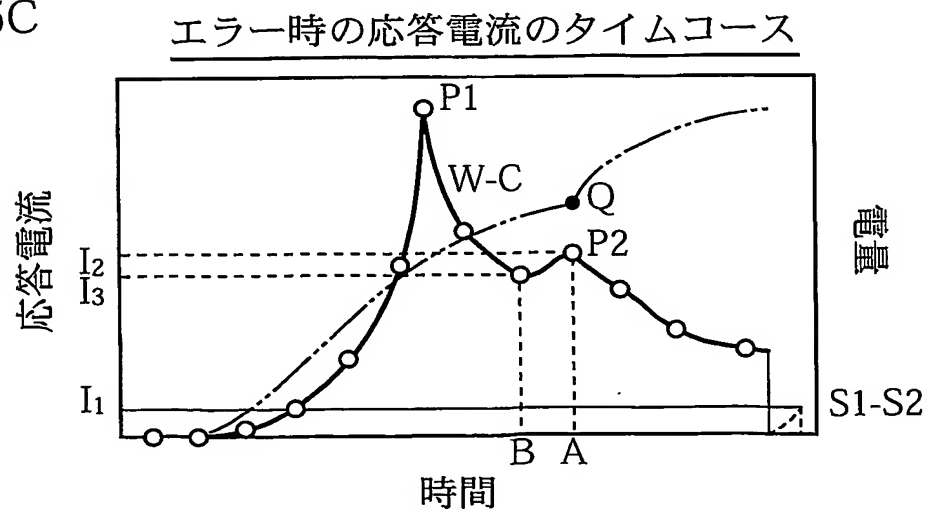
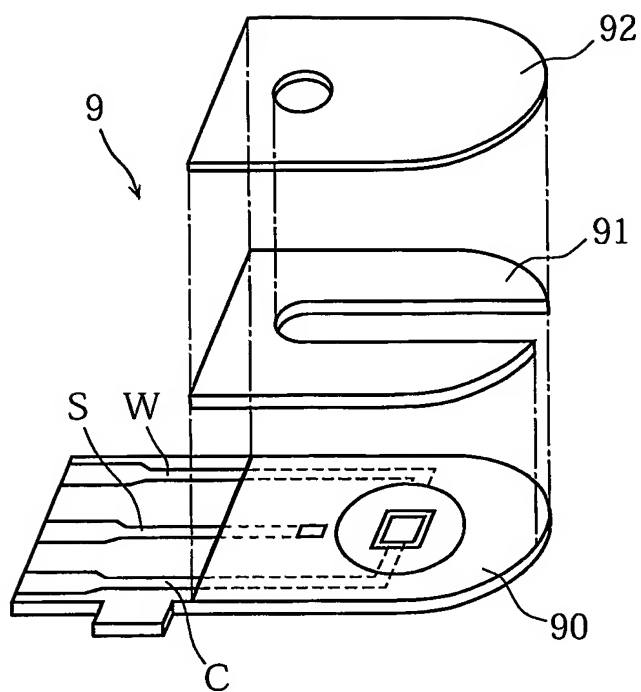


FIG.6
従来技術



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09357

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ G01N27/327

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ G01N27/327

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2003
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2003	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2003

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2000-162176 A (Omron Corp.), 16 June, 2000 (16.06.00), Par. No. [0004] (Family: none)	1-9, 13-19
A	JP 2001-330581 A (Matsushita Electric Industrial CO., LTD.), 30 November, 2001 (30.11.01), Par. No. [0011] (Family: none)	6, 7, 10-12, 17-19
A	EP 1074832 A (Bayer Corp.), 07 February, 2001 (07.02.01), Full text & CA 2305922 A & AU 3541600 A & US 2001/42683 A1 & JP 2001-66279 A	1-9, 13-19

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

 Date of the actual completion of the international search
21 October, 2003 (21.10.03)

 Date of mailing of the international search report
04 November, 2003 (04.11.03)

 Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09357

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 732406 A (Matsushita Electric Industrial CO., LTD.), 18 September, 1996 (18.09.96), Full text & CA 2153350 A & US 5582697 A & US 5650062 A & JP 8-320304 A	1-9,13-19
A	JP 6-109688 A (Matsushita Electric Industrial CO., LTD.), 22 April, 1994 (22.04.94), Full text (Family: none)	1-9,13-19
A	US 5352351 A (Boehringer Mannheim Corp.), 04 October, 1994 (04.10.94), Full text & EP 702788 A & CA 2175501 A & JP 8-502589 A	1-9,13-19
A	EP 537761 A (Matsushita Electric Industrial CO., LTD.), 21 April, 1993 (21.04.93), Full text & US 5264103 A & JP 5-196596 A	1-9,13-19

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. 7 G01N27/327

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. 7 G01N27/327

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2003年
日本国登録実用新案公報	1994-2003年
日本国実用新案登録公報	1996-2003年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2000-162176 A (オムロン株式会社), 2000. 06. 1 6, 【0004】 (ファミリーなし)	1-9, 13-19
A	JP 2001-330581 A (松下電器産業株式会社), 2001. 11. 30, 【0011】 (ファミリーなし)	6, 7, 10-12, 17-19

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21. 10. 03

国際調査報告の発送日

04.11.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
竹中 靖典



2J

3010

電話番号 03-3581-1101 内線 3251

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP 1074832 A (Bayer Corporation) , 2001. 02. 07, 全文 & CA 2305922 A & AU 3541600 A & US 2 001/42683 A1 & JP 2001-66279 A	1-9, 13- 19
A	EP 732406 A (Matsushita Electric Industrial CO., LTD.) , 199 6. 09. 18, 全文 & CA 2153350 A & US 5582697 A & US 5 650062 A & JP 8-320304 A	1-9, 13- 19
A	JP 6-109688 A (松下電器産業株式会社) , 1994. 04. 22, 全文 (ファミリーなし)	1-9, 13- 19
A	US 5352351 A (Boehringer Mannheim Corporation) , 1994. 10. 04, 全文 & EP 702788 A & CA 2175501 A & JP 8-5 02589 A	1-9, 13- 19
A	EP 537761 A (Matsushita Electric Industrial CO., LTD.) , 199 3. 04. 21, 全文 & US 5264103 A & JP 5-196596 A	1-9, 13- 19